

UE7 - Santé Société Humanité - Médecine et société - Vieillesse

Chapitre 2 :

Vieillesse de l'humain. Des théories

Professeur Alain FRANCO

Docteur Gaëtan GAVAZZI

Année universitaire 2010/2011

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Vieillir, mais pourquoi ?

- ***Le vieillissement fait suite à la croissance de l'homme.***
- ***La clé de la biologie ouvre du vieillissement une définition multidimensionnelle.***

Vieillir, mais pourquoi ?

La Recherche, n°406 mars 2007

, 46-8.

(1/2)

- Hydre, esturgeon, mollusques, tortues ne vieillissent pas et meurent d'accident.
- L'homme comme la grande majorité des êtres vivants vieillit.
- La longévité n'est pas « façonnée » par la sélection naturelle: les effets bénéfiques du V n'ont pas le loisir de se manifester à temps (avant la reproduction).
- L'accumulation des mutations (Medawar 1946) se manifeste après la reproduction et n'est pas soumis à la sélection naturelle.

Vieillir, mais pourquoi ?

La Recherche, n°406 mars 2007, 46-8. (2/2)

- Pléiotropie antagoniste (Williams 1957): les gènes ont plusieurs fonctions au cours de la vie; ceux qui favorisent la reproduction seraient privilégiés par la sélection naturelle mais délétères dans le vieillissement.
- La théorie du « soma jetable » (Kirkwood 1977): l'entretien des cellules est coûteux (synthèse des protéines, réparation du patrimoine génétique, système antioxydant). Le choix se fait en faveur de la pérennité de l'espèce et non des individus voués à disparition.
- La balance reproduction/longévité est ainsi bien argumentée, mais au niveau de l'espèce et non de l'individu...

Plan

- Approche générale
- Le constat phénotypique
- Des théories
- Des interventions anti-vieillessement
- En somme

Approche générale

Définition biologique

- Défaillance de la capacité de préserver l'homéostasie sous des conditions de stress physiologique, ce qui accroît la vulnérabilité de l'individu et limite sa viabilité (*Tamàs Fülöp*)
 - Conditionné par le temps et implique un processus de détérioration
 - Survient à plusieurs niveaux de l'organisme

Niveaux du vieillissement

- **Vieillissement chimique** : altération de la structure des cristaux ou dans l'agrégation macromoléculaire
- **vieillissement chromosomique** : perte des télomères...
- **Vieillissement cellulaire** : modif des mitochondries, accumulation de lipofuschine
- **Vieillissement tissulaire** : liaisons réticulantes (crosslinking) des fibres collagènes et élastiques et dépôt d'amyloïde
- **Vieillissement clinique** : altération de l'apparence du corps, de la fonction et du comportement

Le constat phénotypique

Anniversaire de Queen Mary à 100 ans



Décédée à 103

Le constat phénotypique

- **Physiologie du vieillissement normal**
 - perte linéaire progressive à partir de la 30aine. Filtration glomérulaire et tolérance au glucose chutent. Vitesse de conduction nerveuse et hématoците se maintiennent.
- **Vieillesse normale et/ou réussie**
 - la problématique des vieux-vieux robustes, et du vieillissement usuel.
- **Relation vieillissement - maladie**
 - ménopause, normal - démence, maladie. Le médecin doit connaître les paramètres stables et ceux qui chutent.

Le constat phénotypique

- Réduction de la marge de sécurité
 - FC maximale: $220 - \text{âge}$
- Augmentation de la fragilité
 - incidence sanitaire et hospitalière
 - prévention, nutrition, exercice
- Diminution des capacités d'adaptation
 - physiques et psychiques

Le constat phénotypique

- Psychologique: en moyenne
 - ralentissement sensoriel et moteur
 - diminution des capacités cognitives: mémoire des faits récents et apprentissage
 - désinvestissement affectif (?)
 - *la moyenne est-elle la norme ?*
- « Peu de gens savent être vieux »

La Rochefoucauld

Le constat phénotypique

- Longévité selon les espèces
 - la durée de vie maximale
- A quel âge devient-on vieux ?
 - Réponse variable
- Le vieillissement a-t-il une finalité ?
 - le saumon meurt après la reproduction
 - la grand-mère vit pour ses petits-enfants

Des théories

Des théories

Ladislav ROBERT, Presse Med 2003;32:609-18.

- Des centaines de théories
 - Depuis le milieu du siècle passé (XXè)
 - Nombreuses études expérimentales cellulaires, moléculaires, d'observations cliniques, d'estimations épidémiologiques
 - Nombreuses spéculations
 - Plus de 300 théories

Théories biologiques du vieillissement

- Les théories non génétiques
stochastiques ou liées à une accumulation catastrophique d'erreurs
- Les théories génétiques
reposent sur la spécificité d'espèce dans la longévité maximale
- Les théories mixtes
approches nouvelles

Les théories non génétiques

- Accumulation des déchets: lipofuscine
- Réticulation (crosslinking): élastine, collagène, ADN, protéines, largement diffus
- Immunologique: baisse de l'immunité cellulaire (T) -> autoimmunité, infections, cancers
- Oxydation (Radicaux libres): (*Harman 1955*), production continue *attaquant* macromolécules et lipides membranaires: hydroxyle OH-, anion superoxyde O₂-, dioxyde de nitrogène NO₂. *Système antioxydatif*: SOD, catalase, Glutathion peroxydase, céruloplasmine, haptoglobine, albumine, vit C,E,A,. *Régime* fruits, légumes, fibres.

Les théories génétiques

- **Programme de vieillissement** (*Hayflick 1968*)

séquence programmée dans le génome qui engendre le processus de vieillissement. In vitro...sécrétion d'une substance répressive sur l'ADN ? A l'appui :

- cellules diploïdes normales - capacité proliférative limitée
- cellules d'un sujet âgé se divisent moins souvent
- la latence avant prolifération augmente avec l'âge
- corrélation longévité maxima de l'espèce - nombre de dédoublements des fibroblastes
- diminution du potentiel de croissance des fibroblastes dans le modèle pathologique de la progeria

Théorie non confirmée, non exhaustive, mais a fortement stimulé la recherche en biologie du vieillissement

Les théories mixtes

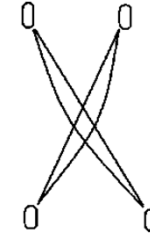
Biologie cellulaire, moléculaire, technologie de l' ADN recombinant.

- facteurs de croissance cellulaire (neurones).
- étude détaillée des changements physiologiques survenant avec l'âge (glucose, barorécepteurs, sympathique).
- transduction intracellulaire des signaux (en aval des récepteurs membranaires, messagers secondaires pour Alzheimer, Parkinson).
- gènes de longévité (technologie de l'ADN, séquençage, identification rétrograde des gènes de longévité, chromosomes 1, 4 et X).
- apoptose.

Les théories mixtes

- **ADN mitochondrial** (*Trifunovic, Nature 27 mai 2004*)
 - Souris transgénique avec inactivation d'un enzyme permettant la relecture et le recopiage de l'ADN mitochondrial
 - Vieillesse accélérée
 - Contrairement au génome protégé dans le noyau, l'ADN mitochondrial est exposé aux attaques radicalaires

Les théories mixtes



- **Téломères**

- Séquences répétées TTAGGG qui coiffent l'extrémité des chromosomes et les protègent contre l'attaque radicalaire
- Longueur décroît avec l'âge (BLACKBURN, Cell 2001;106:661-73)
- Protection par une télomérase (BODNAR, Science 1998;279:349-52)
- La transmission de cette protection est liée à l'X (NAWROT, Lancet 2004;363:507-10).

Téломères

NAWROT, Lancet 2004;363:507-10

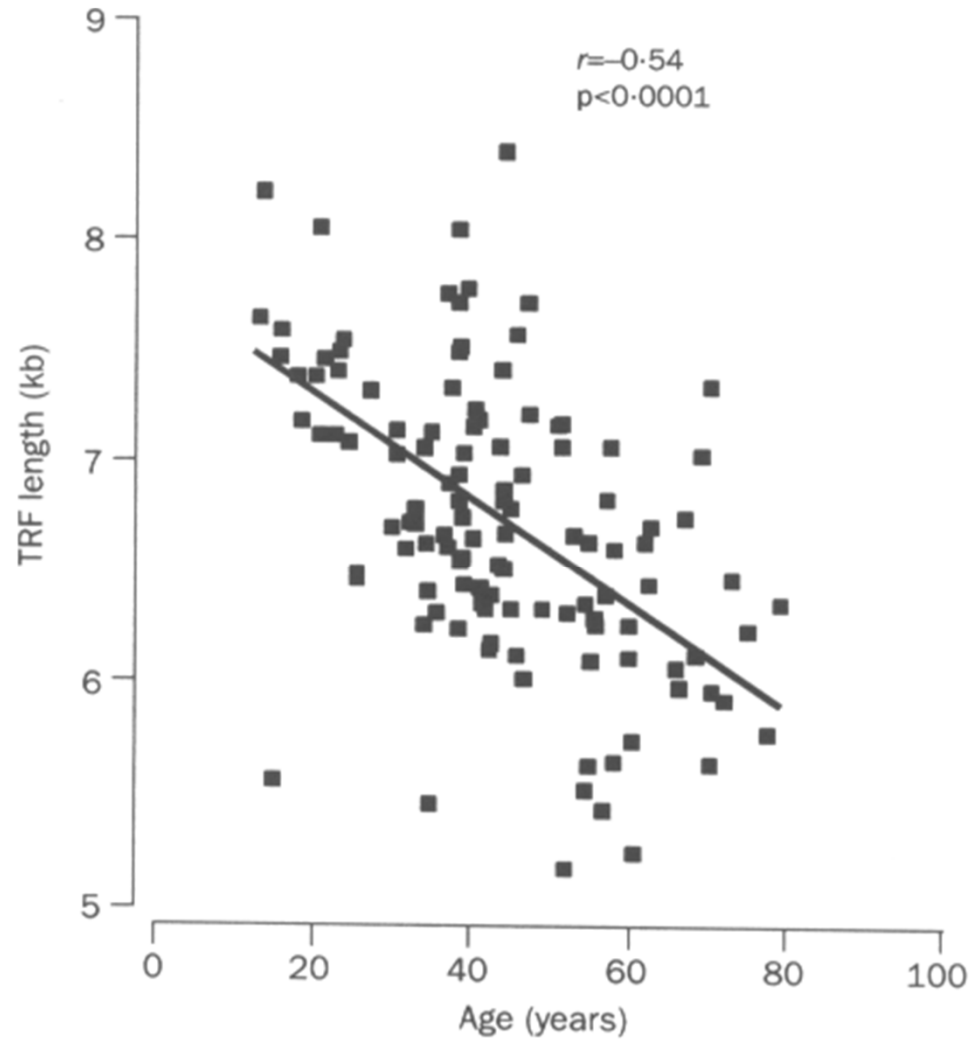


Figure 1: Relation between TRF length and age in men and women

L'ère de la géronto-génétique

Thomas B.L. Kirkwood, New science for an old problem. Trends in Genetics, Vol. 18, N° 9, sep 2002

1. La gériatrie a clairement basculé dans l'ère médicale de la génétique : relations entre le(s) vieillissement(s) humain et les gènes susceptibles de le réguler.
2. « Le vieillissement survient car les mécanismes de survie ne sont pas parfaits, probablement parce que l'évolution n'a jamais jugé utile de les faire ainsi... ».

L'ère de la géronto-génétique

Thomas B.L. Kirkwood, New science for an old problem. Trends in Genetics, Vol. 18, N° 9, sep 2002

3. Les gènes -clé qui régulent la longévité sont ceux qui programment les processus fondamentaux de la survie, comme la réparation de l'ADN ou la défense anti-oxydante.
4. Démonstration pas parfaite: la souris knock-out pour la MnSOD [tout se passe comme si on lui avait retiré le gène codant] vit aussi longtemps que celle qui exprime l'enzyme.

Des interventions anti-vieillissement

Interventions antivieillessement

- Chez l'homme

- Exercice régulier: *b* lipides, *b* insuline, *m* masse osseuse, *a* performance cardio-vasculaire.
 - Antioxydants: Vit E, C.
 - Oligo-éléments: Sélénium, Zinc.
 - Aspirine: AAP et antithrombotique.
 - Acides gras polyinsaturés type omega-3: huiles de poisson, plaquettes, endothélium, lipides plasmatiques, fluidité membranaire, fonctions leucocytaires.
 - Estrogènes, DHEA, Androgènes, STH
- Etudes nécessaires, impatience, mais longue attente...*

Interventions antivieillesse

- Chez l'animal de laboratoire,
pour augmenter la longévité :
 - 1 diminution de la température du corps.
 - 2 restriction calorique:
 - Le régime doit être équilibré.
 - La longévité maximale augmente de 100% !!
 - Retard des maladies liées à l'âge, du déclin immunitaire.

Interventions anti-vieillesse

- Contrairement aux maladies infectieuses à facteur pathogène unique
- Le vieillissement repose sur le croisement de phénomènes multiples
- Cette complexité exclut d'emblée la mise en évidence d'un facteur unique dont le traitement permettrait l'immortalité

Philippe AMOUYEL, Institut Pasteur et Institut de la Longévité,
Le Figaro 27 mai 2004.

En somme

Conclusion

- La biologie du vieillissement acquiert ses lettres de noblesse.
- Il est difficile d'imaginer qu'une seule théorie du vieillissement puisse expliquer un processus reposant sur une extraordinaire complexité phénotypique.
- Il faut s'efforcer de mieux distinguer les vieillissements normal, réussi, usuel, pathologique.

Remarque conclusive

avec Ladislav ROBERT, Presse Med 2003;32:609-18.

- L'imprévoyance de la nature
 - Probable implication des mécanismes épigénétiques (échappant au contrôle direct des gènes) dans le déclin avec l'âge des fonctions vitales
 - Négligence de la nature au cours de l'évolution des êtres pluricellulaires organisés (le « bricolage » de F. Jacob)
 - Exemple de la perte des récepteurs hormonaux
 - Pistes thérapeutiques

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier de Grenoble.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en 1^{ère} année de Médecine ou de Pharmacie de l'Université Joseph Fourier de Grenoble, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.